



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학석사 학위논문

간경변 환자에서 자발세균복막염과
배양음성 중성구복수의 임상적
특성과 예후 비교

Comparison of Clinical
Characteristics and Outcomes of
Spontaneous Bacterial
Peritonitis and Culture Negative
Neutrocytic Ascites in Patients
with Liver Cirrhosis

2016 년 2 월

서울대학교 대학원

임상의과학과

나 선 희

A thesis of the Master' s degree

Comparison of Clinical
Characteristics and Outcomes of
Spontaneous Bacterial
Peritonitis and Culture Negative
Neutrocytic Ascites in Patients
with Liver Cirrhosis

간경변 환자에서 자발세균복막염과
배양음성 중성구복수의 임상적
특성과 예후 비교

February 2016

The Department of Clinical Medical Sciences,

Seoul National University

College of Medicine

Sun Hee Na

초 록

서론: 복수감염은 복수 배양검사에서 균이 동정되었는지 여부에 따라 자발세균복막염(spontaneous bacterial peritonitis)과 배양음성 중성구복수(culture-negative neutrocytic ascites)로 분류된다. 자발세균복막염과 배양음성 중성구복수의 예후 차이여부는 임상적으로 중요하지만 현재까지 일관된 연구결과를 보이지 않고 있다. 본 연구의 목적은 3차 병원에 자발세균복막염 혹은 배양음성 중성구복수로 입원한 간경변 환자를 대상으로 두 질병의 임상특성과 예후에 차이가 있는가를 밝히는 것이다.

대상 및 방법: 복수감염이 발생한 간경변 환자들의 의무기록을 후향적으로 검토하여 인구학적 특성 및 간경변의 원인, 기저질환을 조사하였고 37.8℃ 이상의 발열여부, 발열지속기간, 복통, 간성혼수발생, 정맥류 출혈 등을 포함한 임상상 및 혈액과 복수 검사결과, 복수감염 발생 1-4개월 전과 복수감염 발생 후 2일 이내의 간 기능 검사결과를 조사하였다. 간 기능은 Model for End-stage Liver Disease (MELD) score와 Child-Pugh score로 측정하였다. 각 군 별로 7일, 30일, 90일에 어떠한 원인으로든 사망한 환자의 분율을 조사하였다.

결과: 2006년 1월부터 2014년 12월까지 총 565명의 환자를 분석

하였으며 이들 중 자발세균복막염 환자는 249명(44.1%)이었고 배
 양음성 중성구복수 환자는 316명(55.9%) 이었다. *Escherichia coli*
 가 가장 흔한 원인균 (35.7%, 89/249)이었고 *Klebsiella*
pneumoniae (17.7%, 44/249), Viridans streptococci (8.0%,
 20/249), *Pseudomonas aeruginosa* (4.4%, 11/249) 순이었다. 발
 열빈도 (57.8% 대 56.6%, $p=0.777$), 간성혼수 (20.9% 대
 18.0%, $p=0.395$), 정맥류 출혈빈도 (10.0% 대 10.4%, $p=0.876$)
 는 두 군 사이에 차이가 없었으나 복통 (69.5% 대 46.8%,
 $p<0.001$)은 자발세균복막염 환자에서 흔히 관찰되었으며 균혈증
 동반 비율의 경우에도 더 높은 빈도를 보였다 (37.3% 대 20.3%,
 $p<0.001$). 자발세균복막염 환자의 복수 중성구수는 배양음성 중성
 구복수 환자에 비해 통계적으로 유의하게 높았으며 ($4,378/\text{mm}^3$ 대
 $1,091/\text{mm}^3$, $p<0.001$), 복수감염 발생 2일 이내에 측정한 MELD
 score는 자발세균복막염 환자에서 높았다 (24.26 대 21.67,
 $p=0.001$). 자발세균복막염 환자의 7일 사망률은 10.2%로 배양음
 성 중성구복수 환자의 4.5%에 비해 유의하게 높았다 ($p=0.010$).
 하지만 30일 사망률 (24.3% 대 18.0%, $p=0.085$), 90일 사망률

(40.1% 대 36.1%, $p=0.382$)은 양 군 사이에 차이를 보이지 않았다.

결론: 배양음성 중성구복수 환자와 비교하였을 때 자발세균복막염 환자에서 발병 당시 복통, 균혈증이 흔하였고 MELD score, 복수 중성구 수치가 유의하게 높았다. 자발세균복막염 환자의 7일 사망률이 배양음성 중성구복수 환자에 비해 유의하게 높았으나 30일 사망률과 90일 사망률은 차이가 없었다.

주요어: 자발세균복막염, 배양음성 중성구복수
학 번: 2014 - 22203

목 차

초록	i
목차	iv
표 및 그림 목록	v
서론	1
대상 및 방법	3
결과	7
고찰	20
참고문헌	26
초록 (영문)	33

표 및 그림 목록

Table 1. Comparison of baseline characteristics between spontaneous bacterial peritonitis (SBP) and culture negative neutrocytic ascites (CNNA)	8
Table 2. Etiologic microorganisms in patients with spontaneous bacterial peritonitis	13
Table 3. Comparison of clinical and laboratory characteristics in patients with spontaneous bacterial peritonitis (SBP) and culture negative neutrocytic ascites (CNNA)	15
Table 4. Comparison of outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis (SBP) and culture negative neutrocytic ascites (CNNA)	17
Figure 1. Survival curve of patients with spontaneous bacterial peritonitis (SBP) and culture negative neutrocytic ascites (CNNA)	18

서 론

복수감염은 복수 배양검사에서 균이 동정되었는지 여부에 따라 자발세균복막염(spontaneous bacterial peritonitis)과 배양음성 중성구복수(culture-negative neutrocytic ascites)로 분류된다 (1, 2). 자발세균복막염은 복수의 중성구수가 $250\text{개}/\text{mm}^3$ 이상이고 한가지의 세균이 동정된 경우를 뜻한다. 자발세균복막염은 복수가 있는 간경변 환자의 10-30%에서 발생하며 (3, 4) 적절한 치료를 하더라도 1년 내 70%에서 재발하고 20-40%의 높은 사망률을 보인다 (2, 5, 6). 배양음성 중성구복수는 복수의 중성구수가 $250\text{개}/\text{mm}^3$ 이상이지만 배양검사에서 균이 입증되지 않은 경우를 뜻한다. 간경변 환자의 복수천자 검사결과 복수 중성구수가 $250\text{개}/\text{mm}^3$ 이상이면 (7) 복수 배양검사의 균 동정 여부와 상관없이 경험적 항생제 치료를 시작하는 것을 권고하고 있다 (8). 가장 흔하게 사용되는 약제는 3세대 세팔로스포린이며 복수 배양검사에서 균이 자라면 동정된 균의 감수성 결과에 맞춰 항생제를 적절하게 변경한다 (9).

자발세균복막염과 배양음성 중성구복수의 임상경과와 예후를 비교

하였던 이전의 연구에서 일부 연구자들은 두 질병의 예후가 동일하다는 결과를 보고하였고 (10, 11), 다른 연구자들은 자발세균복막염의 예후가 더 나쁘다고 보고하였다 (12-15). 자발세균복막염과 배양음성 중성구복수의 예후 차이여부는 임상적으로 중요하지만 현재까지 일관된 연구결과를 보이지 않고 있다. 특히 이전의 연구결과는 대부분 100명 내외의 환자를 대상으로 시행되어 두 질병의 예후차이에 대한 연구가 아직 충분하지 않다.

본 연구의 목적은 3차 병원에 자발세균복막염 혹은 배양음성 중성구복수로 입원한 간경변 환자를 대상으로 두 질병의 임상특성과 예후에 차이가 있는가를 밝히는 것이다.

대상 및 방법

1. 대상

본 연구의 대상은 2006년 1월부터 2014년 12월까지 서울대학교 병원에 입원한 환자 중 자발세균복막염 또는 배양음성 중성구복수로 진단받은 환자들이다. 동일한 환자에서 자발세균복막염이나 배양음성 중성구복수가 반복하여 발생한 경우에는 처음 발병한 질병만 분석에 포함하였다 (8). 복수감염 진단 후 3일 이내에 퇴원 혹은 전원 되어 임상특성과 예후를 판단할 수 없는 경우와 복수감염이 진단되었으나 입원하지 않아 임상특성과 예후를 판단할 수 없는 경우는 연구 대상에서 제외되었다.

2. 정의

자발세균복막염: 복수의 중성구수가 $250/\text{mm}^3$ 이상이고 복수 배양 검사에서 한 종류의 균이 동정되었고 이차 복막염이나 결핵복막염을 제외한 경우

배양음성 중성구복수: 복수의 중성구수가 $250/\text{mm}^3$ 이상이면서 균

이 동정되지 않았고 발병 1개월에서 3일 전 사이에 항균제 노출력이 없으며 이차 복막염이나 결핵복막염을 제외한 경우 (8, 10).

이차 복막염: 장천공, 췌장염, 대장계실염 등과 같은 복강내 감염원이 있고 복수의 중성구수가 $250/\text{mm}^3$ 이상인 경우

결핵 복막염: 복수에서 *Mycobacterium tuberculosis*가 배양되었거나 복막조직검사에서 육아종이 관찰되면서 *M. tuberculosis* PCR 검사 양성을 보인 경우

3. 연구방법

환자들의 의무기록을 후향적으로 검토하여 인구학적 특성 및 간경변의 원인, 기저질환을 조사하였고 37.8°C 이상의 발열여부, 발열 지속기간, 복통, 간성혼수발생, 정맥류 출혈 등을 포함한 임상상 및 혈액과 복수 검사결과, 복수감염 발생 1-4개월 전과 복수감염 발생 후 2일 이내의 간 기능 검사결과를 조사하였다. 간 기능은 Model for End-stage Liver Disease (MELD) score와 Child-Pugh score로 측정하였다 (16, 17). 각 군별로 7일, 30일, 90일에 어떠한 원인으로든 사망한 환자의 분율을 조사하였다.

복수감염이 의심되어 채취한 복수는 담당의사의 판단 하에 호기성 및 혐기성 혈액배양병에 접종하거나 복수를 직접 blood agar, brucella agar, MacConkey agar, phenylethyl alcohol agar 등에 접종하여 배양하였다. 2006년까지는 혈액배양 자동화시스템으로 BACTEC blood culture system (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA)을 사용하였고 2007년부터는 BacT/ALERT blood culture system (BioMérieux, Marcy l'Etoile, France)을 사용하였다. 세균 동정과 항생제 감수성 검사는 2006년까지는 Vitek 1 system (BioMérieux, Hazelwood, MO, USA)을 사용하였고 2007년부터는 VITEK 2 system (BioMérieux, Marcy l'Etoile, France)과 Microscan WalkAway-96 (Siemens Healthcare diagnostics, Deerfield, IL, USA)을 사용하였다. 복수배양검사에서 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*가 자란 경우 extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) 생성여부를 조사하였다. ESBL 생성여부는 2010년까지 Clinical and Laboratory Standards Institute의 지침에 제시된 디스크 확산법을 이용하여 결정하였으며 (18), 2011년 이후부터는 VITEK 2 system (BioMérieux, Marcy l'Etoile,

France)을 이용한 broth microdilution method로 결정하였다.

4. 배양음성 중성구복수 환자에서 항생제 치료반응

배양음성 중성구복수 환자를 대상으로 투여된 항생제의 종류와 사용기간, 치료반응을 평가하였다. 항생제 투여 3-5일째에 복수검사를 반복하였고 반복 검사한 복수의 중성구수가 항생제 투여 전에 비해 25% 이상 감소한 경우를 치료제에 반응이 있다고 판단하였다 (19-22). 항생제 투여 후 3-5일 시기에 복수검사를 시행하지 않은 환자는 반응평가에서 제외하였다.

5. 통계분석

통계분석에는 SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 연속형 자료는 정규분포를 따르는 경우 평균값 \pm 표준편차로 표기하였고 정규분포를 따르지 않는 경우 중앙값과 범주로 표기하였으며, 비연속형 자료는 빈도 및 백분율로 기술하였다. 두 군 간의 연속형 자료의 비교는 unpaired student t-test, Mann-Whitney U test를 시행하였고, 비연속형 자료의 비교는 Chi-square test를 시행하였다. 통계학적 유의 수준은 $p < 0.05$ 로 정의하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

연구기간 동안 간경변 환자 중 자발세균복막염 혹은 배양음성 중성구복수로 진단된 환자는 총 631명이었다. 이중 입원하지 않았거나 입원 3일 이내 전원 혹은 퇴원하여 임상특성과 예후를 판단할 수 없었던 66명 (입원하지 않은 환자 32명, 3일 이내에 퇴원 혹은 전원한 환자 34명)을 연구대상에서 제외하였다. 총 565명의 환자를 분석하였으며 이들 중 자발세균복막염 환자는 249명(44.1%)이었고 배양음성 중성구복수 환자는 316명(55.9%) 이었다. 자발세균복막염 환자와 배양음성 중성구복수 환자의 나이, 성별, 간경변의 원인 질병, 동반질병 분포는 차이가 없었다 (Table 1).

Table 1. Comparison of baseline characteristics between spontaneous bacterial peritonitis (SBP) and culture negative neutrocytic ascites (CNNA).

	SBP (n = 249)	CNNA (n = 316)	<i>P</i> -value
Age (yr)*	64.7 ± 10.0	64.2 ± 10.3	0.548 ¹
Male ratio, n (%)	190 (76.7%)	233 (73.7%)	0.418 ²
Etiology of cirrhosis			0.248 ²
HBV, n (%)	153 (61.4%)	195 (61.7%)	
Alcohol, n (%)	40 (16.1%)	51 (16.1%)	
HCV, n (%)	41 (16.5%)	39 (12.3%)	
Others, n (%)	15 (6.0%)	31 (9.8%)	
Co-morbidity			
Solid tumor, n (%)	150 (60.2%)	196 (62.0%)	0.666 ²
Diabetes mellitus, n (%)	58 (23.3%)	70 (22.2%)	0.748 ²
Peptic ulcer disease, n (%)	34 (13.7%)	38 (12.0%)	0.564 ²
Chronic kidney disease, n (%)	16 (6.4%)	15 (4.7%)	0.384 ²

Note.

¹ *P*-values were calculated by the Student's *t*-test.

² *P*-values were calculated by the Chi-square test.

* mean \pm standard deviation

2. 배양 양성률 및 자발세균복막염의 원인미생물

565명의 복수감염 환자 중 340명(46.8%)에서는 복수를 혈액배양병에 접종하였으며, 73명(12.9%)에서는 배지에 직접 접종하였고, 152명(26.9%)에서는 두 군데 모두 접종하였다. 복수를 혈액배양병에 접종한 경우 배양양성률은 46.8% (159/340)이었고, 배지에 직접 접종한 경우는 13.7% (10/73), 두 군데 모두 접종한 경우는 53.3% (81/152)였다.

249명의 자발세균복막염 환자에서 그람 음성균이 배양된 경우는 182예로 전체 73.1%를 차지하였으며 그람 양성균이 배양된 환자는 66예(26.5%)였다. *Escherichia coli*가 가장 흔한 원인균 (35.7%, 89/249)이었고 *Klebsiella pneumoniae* (17.7%, 44/249), Viridans streptococci (8.0%, 20/249), *Pseudomonas aeruginosa* (4.4%, 11/249) 순이었다 (Table 2). 분리된 *E. coli*의 21.3% (19/89)와 *K. pneumoniae*의 18.2% (8/44)에서 ESBL 생성이 확인되었다.

3. 임상증상과 검사소견

자발세균복막염 환자의 57.8% (144/249)에서 열이 있었고, 배양음성 중성구복수 환자의 56.6% (179/316)에서 열이 있었다

(Table 3). 평균 발열지속기간은 두 군 모두에서 2일로 유의한 차이가 없었다. 자발세균복막염 환자의 69.5% (173/249)에서 복통이 있었고 배양음성 중성구복수 환자의 46.8% (148/316)에서 복통이 있었다 ($p<0.001$). 자발세균복막염 환자의 212명 (85.1%)과 배양음성 중성구복수 환자의 251명 (79.4%)에서 혈액배양검사가 시행되었다. 자발세균복막염 환자의 37.3% (79/212)에서 균혈증이 동반되었으며 배양음성 중성구복수 환자의 20.3% (51/251)에서 균혈증이 동반되었다 ($p<0.001$). 간성혼수와 정맥류 출혈빈도는 양 군 사이에 차이가 없었다. 자발세균복막염 환자의 복수 중성구수는 배양음성 중성구복수 환자에 비해 통계적으로 유의하게 높았다 ($4,378/\text{mm}^3$ 대 $1,091/\text{mm}^3$, $p<0.001$), 말초혈액의 중성구수는 양 군 사이에 차이가 없었다 ($7,724/\text{mm}^3$ 대 $6,912/\text{mm}^3$, $p=0.228$) (Table 3). 자발세균복막염 환자 중 189명 (75.9%)과 배양음성 중성구복수 환자 중 231명 (73.1%)에서 복수감염 발병 1개월에서 4개월 전 MELD score 측정이 가능하였다. 복수감염 발생 후 2일 이내 MELD score는 모든 환자에서 측정 가능하였다. 복수감염 1개월에서 4개월 전 사이에 측정한 MELD score는 양 군 사이에 차이가 없었으나 (14.47 대 13.83 , $p=0.224$), 복수감염 발생 2일 이내에

측정한 MELD score는 자발세균복막염 환자에서 유의하게 높았다 (24.26 대 21.67, $p=0.001$) 복수감염 발생 2일 이내에 측정한 Child-Pugh score는 자발세균복막염 환자에서 유의하게 높았다 (12 대 11, $p=0.004$).

4. 예후비교

자발세균복막염 환자와 배양음성 중성구복수 환자 사이에 병원재원기간은 차이가 없었다 (Table 4). 자발세균복막염 환자의 7일 사망률은 10.2%로 배양음성 중성구복수 환자의 4.5%에 비해 유의하게 높았다 ($p=0.010$). 하지만 30일 사망률과 90일 사망률은 양 군 사이에 차이를 보이지 않았다 (Table 4). 자발세균복막염 환자와 배양음성 중성구복수 환자의 생존곡선은 Figure 1과 같으며 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않는다 ($p=0.508$).

Table 2. Etiologic microorganisms in patients with spontaneous bacterial peritonitis.

	N (%)
Gram negative organisms	182 (73.1%)
<i>Escherichia coli</i>	89 (35.7%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	44 (17.7%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (4.4%)
<i>Enterobacter</i> spp.	10 (4.0%)
<i>Aeromonas</i> spp.	7 (2.8%)
<i>Citrobacter freundii</i>	3 (1.2%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (0.8%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (0.8%)
Other gram negative organisms ¹	14 (5.6%)
Gram positive organisms	66 (26.5%)
Viridans streptococci	20 (8.0%)
<i>Enterococcus</i> spp.	9 (3.6%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (3.2%)

<i>Bacillus</i> spp.	6 (2.4%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6 (2.4%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5 (2.0%)
Coagulase negative staphylococci	5 (2.0%)
<i>Listeria monocytogenes</i>	2 (0.8%)
Other gram positive organisms ²	5 (2.0%)
<i>Candida</i> spp.	1 (0.4%)

Note. ¹ Infections with the following: *Raoultella planticola*, *Burkholderia cepacia*, *Pantoea species*, *Vibrio cholera*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Klebsiella ozaenae*, *Shewanella putrefaciens*, *Campylobacter* spp., *Achromobacter xylosoxidans*, *Serratia marcescens* ss., *Hafnia alvei*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Cedecea davisae*, *Bacteroides fragilis*

² Infections with the following: *Propionibacterium acnes*, *Leuconostoc pseudomesenteroides*, *Clostridium ramosum*, *Corynebacterium* spp.,
Unidentified Anaerobic Gram (+) rod

Table 3. Comparison of clinical and laboratory characteristics in patients with spontaneous bacterial peritonitis (SBP) and culture negative neutrocytic ascites (CNNA).

	SBP (n = 249)	CNNA (n = 316)	P-value
Symptoms			
Fever, n (%)	144 (57.8%)	179 (56.6%)	0.777 ¹
Febrile period (days) †	2.0 (1.0-3.0)	2.0 (1.0-3.0)	0.366 ²
Abdominal pain, n (%)	173 (69.5%)	148 (46.8%)	<0.001 ¹
PSE, n (%)	52 (20.9%)	57 (18.0%)	0.395 ¹
Varix bleeding, n (%)	25 (10.0%)	33 (10.4%)	0.876 ¹
Bacteremia, n (%)	79/212 (37.3%)	51/251 (20.3%)	<0.001 ¹
Laboratory data			
Ascites neutrophil count	4,378	1,091	<0.001 ²
(/mm ³)†	(1,617-8,881)	(481-3,142)	
Ascites albumin (g/dL)†	0.5 (0.3-0.9)	0.5 (0.3-0.8)	0.379 ²

Peripheral blood neutro-	7,724	6,912	0.228 ²
phil count (/mm ³)†	(4,926-10,960)	(4,544-10,885)	
Serum albumin (g/dL)*	2.37 ± 0.43	2.44 ± 0.42	0.063 ³
MELD score			
1-4 month before ascites	14.53 ± 5.70	13.83 ± 5.13	0.224 ³
infection*			
Within 2 days after ascites	24.26 ± 8.84	21.67 ± 9.12	0.001 ³
infection at admission*			
Child-Pugh score	12.0	11.0	0.004 ²
(at admission)†	(11.0-13.0)	(10.0-12.0)	

Note. PSE; Portal Systemic Encephalopathy, MELD; Model for End-stage Liver disease

¹ *P*-values were calculated by the Chi-square test.

² *P*-values were calculated by the Mann Whitney U-test.

³ *P*-values were calculated by the Student's t-test.

† median (interquartile range)

* mean ± standard deviation

Table 4. Comparison of outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis (SBP) and culture negative neutrocytic ascites (CNNA).

	SBP (n = 249)	CNNA (n = 316)	<i>P</i> -value
Length of stay (days)†	15.0 (6.0-34.0)	14.0 (6.0-27.0)	0.192 ¹
In hospital mortality, n (%)	66 (26.5%)	59 (18.7%)	0.026 ²
Mortality rate, n (%)			
7-day	25/246 (10.2%)	14/308 (4.5%)	0.010 ²
30-day	53/218 (24.3%)	50/278 (18.0%)	0.085 ²
90-day	81/202 (40.1%)	88/244 (36.1%)	0.382 ²

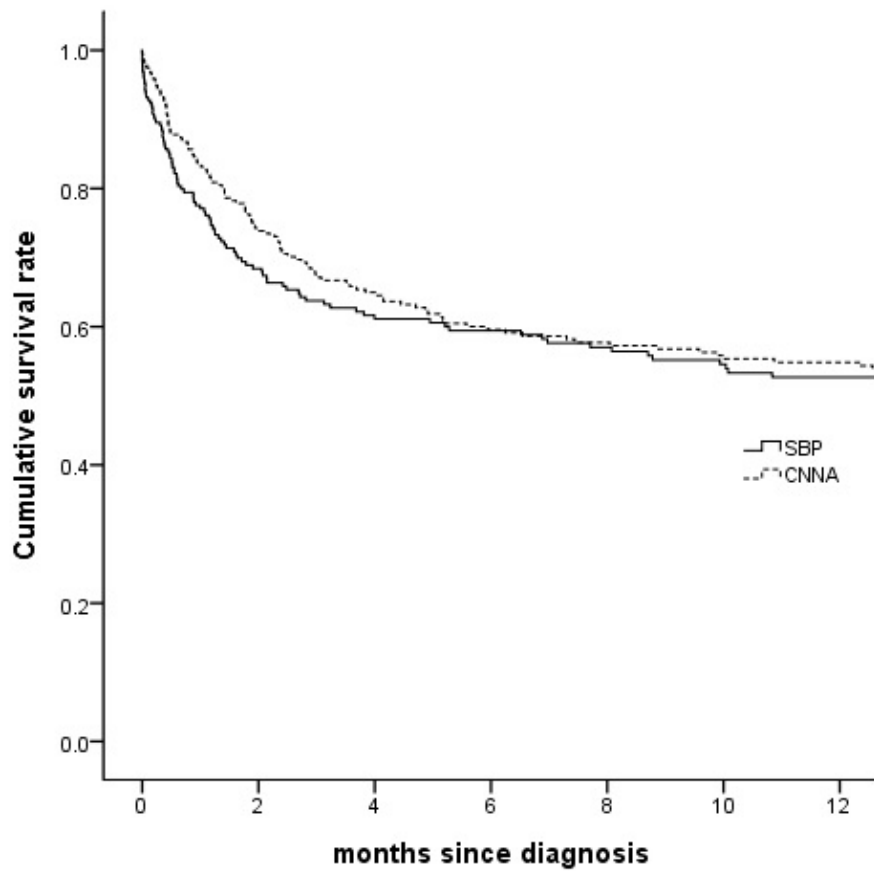
Note

¹ *P*-values were calculated by the Mann Whitney U-test.

² *P*-values were calculated by the Chi-square test.

† median (interquartile range)

Figure 1. Survival curve of patients with spontaneous bacterial peritonitis (SBP) and culture negative neutrocytic ascites (CNNA) (log-rank test, $P = 0.508$).



5. 배양음성 중성구복수 환자에서 항생제 치료반응

316명의 배양음성 중성구복수 환자 중 초치료로 3세대 세팔로스포린을 선택한 경우가 91.5% (289/316)로 가장 흔하였으며, 카바페넴 3.2% (10/316), 카바페넴과 반코마이신 병합 2.2% (7/316), 피페라실린/타조박탐 1.3% (4/316) 순이었다. 약제에 따른 치료반응 평가가 가능한 환자는 261명(82.6%, 261/316)이었다. 초치료제로 3세대 세팔로스포린을 선택한 환자 중 치료반응 평가가 가능한 환자는 244명(84.4%, 244/289)이었으며 이 중 반응기준에 합당한 환자는 83.6% (204/244)이었다. 초치료제로 3세대 세팔로스포린 이외의 약제를 투여 받은 환자의 치료반응률은 카바페넴 75% (6/8), 카바페넴과 반코마이신 병합 50% (2/4), 피페라실린/타조박탐 100% (2/2)로 다양하였다. 초치료제에 반응을 하지 않아 2차 치료제로 변경한 환자는 38명이었고 암피실린이 가장 흔한 선택약제였다. 2차 치료제로 암피실린을 투여 받은 환자의 100% (15/15)에서 치료반응을 평가할 수 있었으며 86.7% (13/15)의 치료반응률을 보였다. 2차 치료제로 암피실린 이외의 약제를 선택한 환자의 치료반응률은 카바페넴 80% (8/10), 카바페넴과 반코마이신 병합 50% (3/6), 반코마이신 66.7% (2/3)로 다양하였다.

고 찰

간경변 환자에서 발생하는 자발세균복막염과 배양음성 중성구복수의 예후에 차이가 있는가를 파악하는 것은 임상의학에 중요한 의미가 있다. 하지만 현재까지 두 질병의 임상특성과 예후를 비교한 여러 연구의 결과는 일치하지 않았다. Runyon과 Hoefs 등 (10)은 두 질병의 임상특성과 사망률에 유의한 차이가 없다고 보고하였다. Terg 등 (11)은 후향연구를 통해 두 질병의 병원 내 사망률과 재발률에 차이가 없어 자발세균복막염과 배양음성 중성구복수는 같은 질환이라는 의견을 제시하였다. 그러나 몇 개의 다른 연구에서 자발세균복막염 환자의 사망률이 배양음성 중성구복수 환자의 사망률보다 유의하게 높음이 보고되면서 자발세균복막염이 더 중증의 질환이라는 주장도 제기되었다 (12-14). 이전 연구들의 결론이 일치하지 않는 이유로는 대상환자수가 적었다는 점과 발병시점부터 사망률을 조사한 기간이 다양하였음을 들 수 있다. 이전의 연구들 중 두 개의 논문을 제외하면 모두 대상환자수가 70명 미만이었으며 (10-13) 두 개의 논문은 150명 내외의 환자들을 대상으로 두 질병의

특성과 예후를 비교하였다 (14, 15). 이전의 연구들에서 제시된 사망률 자료에는 단기 예후를 반영하는 재원기간 중 사망률이나 1개월 사망률 (10-15) 과 장기 예후를 반영하는 12개월 혹은 12개월 이상 장기 관찰기간 중 사망률 (11, 12, 15) 자료가 혼재되어 있었다. 단기 예후가 제시된 6개의 연구 중 4개의 연구에서는 자발세균복막염의 사망률이 유의하게 높았고 (12-15) 2개의 연구에서는 유의한 차이가 없었다 (10, 11). 장기 예후가 제시된 3개의 연구 중 1개의 연구에서는 자발세균복막염의 사망률이 높았고 (12), 2개의 연구에서는 유의한 차이가 없었다 (11, 15). 본 연구에서는 모두 565명의 복수감염 환자가 분석되었으며 자발세균복막염 환자의 7일 사망률은 배양음성 중성구복수 환자에 비하여 유의하게 높았으나 30일 사망률과 90일 사망률은 두 군 사이 유의한 차이가 없었다.

자발세균복막염과 배양음성 중성구복수 환자의 복수감염 발생 1-4개월 이전의 간 기능은 차이가 없었으나 자발세균복막염 발생 당시 MELD score와 Child-Pugh score는 배양음성 중성구복수 발생 시에 비해 유의하게 악화되었음을 확인할 수 있었다. 또한 자발세균

복막염 환자에서 배양음성 중성구복수 환자에 비해 복통이 더 흔하였고 복수 중성구 수치도 의미 있게 높았으며 혈액배양 양성률도 높았다. 자발세균복막염 환자에서 혈액배양 양성률이 높은 것은 배양음성 중성구복수 환자에 비해 복수감염을 일으킨 미생물수가 더 많았음을 시사한다고 추정하며 이로 인해 복수 중성구수가 더 증가하였고 일시적으로 간 기능의 악화가 더 진행하였을 것으로 추정한다.

복수감염 환자에서 복수를 혈액배양병에 접종하였을 때 배양양성률이 더 높다는 것은 알려져 있다 (23). 자발세균복막염과 배양음성 중성구복수의 특성을 비교한 이전의 연구들에서는 복수를 혈액배양병에 접종하였으나 (10-12, 14, 15), 본 연구에서는 대상 환자의 12.9% (73/565)에서 복수를 배지에만 접종하였으므로 결과값을 비교할 때 이러한 차이에 대한 고려가 필요하다.

자발세균복막염 환자의 원인 미생물 중 그람 음성균의 비율은 73.1%로 이전 연구들과 비슷하였다 (24-27). 자발세균복막염 환자에서 가장 추천하는 초치료제는 3세대 세팔로스포린이고 ESBL 생성 *E. coli* 혹은 *K. pneumoniae*이 일으키는 자발세균복막염의 사

망률이 ESBL을 생성하지 않는 균이 일으킨 자발세균복막염에 비해 높음이 알려져 있으므로 (28) 자발세균복막염의 원인균 중 ESBL 생성균의 비율이 증가하는가를 주기적으로 조사할 필요가 있다. 본 연구에서 조사된 *E. coli*와 *K. pneumoniae*의 ESBL 생성균 비율은 각각 21.3%와 18.2%로 1998년부터 2006년까지 동일 병원에서 조사된 10.5% (27)와 비교하여 증가하였다. 최근 시행된 다른 연구에서도 ESBL 생성 균주에 의한 자발세균복막염 환자의 증가가 보고되고 있어 (24, 25, 29) 앞으로도 주기적인 조사가 필요하다.

자발세균복막염 환자에서는 배양검사 및 항생제감수성 결과에 근거하여 적절한 항균제를 선택할 수 있으나 배양음성 중성구복수 환자에서는 원인균을 모르기 때문에 경험적 항생제를 투여해야 한다. 이러한 경우 가장 추천하는 항생제는 3세대 세팔로스포린이다. 본 연구에서 배양음성 중성구복수 환자에게 3세대 세팔로스포린을 투여하였을 때 치료반응률은 83.6% (204/244)였으며 카바페넴을 투여하였을 때 치료반응률은 75% (6/8)였다. 초치료제에 반응하지 않아 2차 치료제로 변경한 경우 치료반응률은 암피실린 86.7% (13/15), 카바페넴 80% (8/10), 카바페넴과 반코마이신 병합 50%

(3/6), 반코마이신 66.7% (2/3)로 다양하였다. 배양음성 중성구복수 환자에서 초치료제로 투여한 3세대 세팔로스포린에 반응하지 않았을 때 2차 치료제를 선택해야 하는데 다양한 2차 치료제의 치료 반응률을 평가하기에는 해당 환자수가 적어 2차 치료제 사이 치료 반응률 차이를 판단할 수 없었다.

본 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 입원하지 않았거나 입원 3일 이내에 퇴원하거나 전원한 66명에 대해서는 치료반응평가 및 경과관찰이 불가능하여 분석에서 제외되었다. 제외된 환자의 임상적 특징은 조사대상환자와 차이가 없었으나 (자료제시하지 않음) 복수감염 환자 631명 중 66명(10.5%)이 연구에서 제외되어 결과에 영향을 주었을 가능성이 있다. 둘째, 배양음성 중성구복수 환자에서 치료반응 평가에 사용한 기준이 치료효과를 잘 반영하는가에 대한 연구가 부족하다. 여러 연구들에서 동일한 기준을 사용하고 있으나 기준의 타당성을 검증한 연구결과가 부족하다. 셋째, 의무기록 분석을 통한 후향연구로 예후에 영향을 줄 수 있으나 파악이 되지 않은 교란변수가 있을 가능성이 있다.

결론적으로 자발세균복막염 환자와 배양음성 중성구복수 환자를

비교하였을 때 발병 당시 간 기능, 복통, 균혈증 발생률, 복수의 중성구 수에 차이가 있었다. 자발세균복막염 환자의 7일 사망률이 배양음성 중성구복수 환자에 비해 유의하게 높았으나 30일 사망률과 90일 사망률은 차이가 없었다.

참 고 문 헌

1. Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. Clinical infectious diseases. 1998;669-74.
2. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. Hepatology. 2009;49(6):2087-107.
3. Tandon P, Garcia-Tsao G, editors. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. Seminars in liver disease; 2008: GEORG THIEME VERLAG.
4. Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. Gut. 2005;54(5):718-25.
5. Suk KT, Baik SK, Yoon JH, Cheong JY, Paik YH, Lee CH, et al. Revision and update on clinical practice guideline for liver cirrhosis. The Korean journal of hepatology. 2012;18(1):1-21.
6. Lee JM, Han KH, Ahn SH. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis: an Asian perspective. Journal of gastroenterology and hepatology. 2009;24(9):1494-503.

7. Runyon BA, Antillon MR. Ascitic fluid pH and lactate: insensitive and nonspecific tests in detecting ascitic fluid infection. *Hepatology*. 1991;13(5):929–35.
8. Hoefs JC. Spontaneous bacterial peritonitis: prevention and therapy. *Hepatology*. 1990;12(4):776–81.
9. Felisart J, Rimola A, Arroyo V, Rodes J, editors. RANDOMIZED COMPARATIVE–STUDY OF EFFICACY AND NEPHROTOXICITY OF AMPICILLIN PLUS TOBRAMYCIN VERSUS CEFOTAXIME IN CIRRHOTICS WITH SEVERE INFECTIONS. *Hepatology*; 1983: WB SAUNDERS CO INDEPENDENCE SQUARE WEST CURTIS CENTER, STE 300, PHILADELPHIA, PA 19106–3399.
10. Runyon BA, Hoefs JC. Culture–negative neutrocytic ascites: A variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1984;4(6):1209–11.
11. Terg R, Levi D, Lopez P, Rafaelli C, Rojter S, Abecasis R, et al. Analysis of clinical course and prognosis of culture–positive spontaneous bacterial peritonitis and neutrocytic ascites. *Digestive diseases and sciences*.

- 1992;37(10):1499–504.
12. Pelletier G, Salmon D, Ink O, Hannoun S, Attali P, Buffet C, et al. Culture–negative neutrocytic ascites: a less severe variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Journal of hepatology*. 1990;10(3):327–31.
 13. AMRI SM, ALLAM AR, MOFLEH IA. Spontaneous bacterial peritonitis and culture negative neutrocytic ascites in patients with non-alcoholic liver cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 1994;9(5):433–6.
 14. Kamani L, Mumtaz K, Ahmed US, Ali AW, Jafri W. Outcomes in culture positive and culture negative ascitic fluid infection in patients with viral cirrhosis: cohort study. *BMC gastroenterology*. 2008;8(1):59.
 15. Kim SU, Kim DY, Lee CK, Park JY, Kim SH, Kim HM, et al. Ascitic fluid infection in patients with hepatitis B virus-related liver cirrhosis: Culture-negative neutrocytic ascites versus spontaneous bacterial peritonitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010;25(1):122–8.
 16. Botta F, Giannini E, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F,

- Chiarbonello B, et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut*. 2003;52(1):134–9.
17. Huo T–I, Wu J–C, Lin H–C, Lee F–Y, Hou M–C, Lee P–C, et al. Evaluation of the increase in model for end–stage liver disease (Δ MELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child–Turcotte–Pugh score. *Journal of hepatology*. 2005;42(6):826–32.
18. Wikler MA, Cockerill FR. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Eighteenth Informational Supplement Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute. 2008.
19. Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 1990;98(1):127–33.
20. Alaniz C, Regal RE. Spontaneous bacterial peritonitis: a

- review of treatment options. *Pharmacy and Therapeutics*. 2009;34(4):204.
21. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut*. 2012;61(2):297–310.
 22. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32(8):1162–71.
 23. Runyon BA, Umland ET, Merlin T. Inoculation of blood culture bottles with ascitic fluid: improved detection of spontaneous bacterial peritonitis. *Archives of internal medicine*. 1987;147(1):73–5.
 24. Song HG, Lee HC, Joo YH, Jung S, Park YH, Ryu SH, et al. [Clinical and microbiological characteristics of spontaneous bacterial peritonitis (SBP) in a recent five year period]. *Taehan Kan Hakhoe chi= The Korean journal of hepatology*. 2002;8(1):61–70.

25. Park MK, Lee JH, Byun YH, Lee HI, Gwak GY, Choi MS, et al. Changes in the profiles of causative agents and antibiotic resistance rate for spontaneous bacterial peritonitis: an analysis of cultured microorganisms in recent 12 years. *The Korean journal of hepatology*. 2007;13(3):370–7.
26. Joo MK, Yeon JE, Lee SJ, Suh SJ, Jung YK, Kim JH, et al. Changing pattern of microorganisms and antibiotic resistance rate of spontaneous bacterial peritonitis: A 12–year experience. *Korean Journal of Medicine*. 2008;75(1):68–76.
27. Bang JH, Song KH, Park JK, Park WB, Kim SH, Kim HB, et al. Trend of Resistance to the Third Generation Cephalosporin of Gram Negative Bacteria in Patients with Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Infection and Chemotherapy*. 2007;39(3):165–7.
28. Song K–H, Jeon JH, Park WB, Park S–W, Kim HB, Oh M–d, et al. Clinical outcomes of spontaneous bacterial peritonitis due to extended–spectrum beta–lactamase–producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species: a

- retrospective matched case-control study. BMC infectious diseases. 2009;9(1):41.
29. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee KD, Kim HB, Oh M-d, et al. Clinical outcome of bacteremic spontaneous bacterial peritonitis due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. The Korean journal of internal medicine. 2004;19(3):160-4.

Abstract

Comparison of Clinical Characteristics and Outcomes of Spontaneous Bacterial Peritonitis and Culture Negative Neutrocytic Ascites in Patients with Liver Cirrhosis

Sun Hee Na

Clinical Medical Sciences

The Graduate School

Seoul National University

Background: Ascitic fluid infection (AFI) in cirrhotic patients could be classified into two groups; spontaneous bacterial peritonitis (SBP) and culture-negative neutrocytic ascites (CNNA). There are already several data to compare the clinical

characteristics and mortality of SBP and CNNA, however, the results are inconsistent between the studies. The aim of this study is to compare the clinical characteristics and prognosis of patients with SBP or CNNA.

Methods: We retrospectively reviewed medical records of cirrhotic patients with AFI. We evaluated demographic data, clinical presentation, laboratory findings including ascites and/or blood culture, liver function defined by Child–Pugh score, Model for End–stage Liver Disease (MELD) score, and mortality rates.

Results: Between January 2006 and December 2014, a total 565 patients with AFI were evaluated; 249 (44.1%) had SBP while 316 (55.9%) had CNNA. *Escherichia coli* (35.7%, 89/249) was the most common isolated pathogen, followed by *Klebsiella pneumoniae* (17.7%, 44/249), Viridans streptococci (8.0%, 20/249), and *Pseudomonas aeruginosa* (4.4%, 11/249). Although the prevalence of fever (57.8% in SBP vs. 56.6% in CNNA, $p=0.777$), portal systemic encephalopathy (20.9% vs. 18.0%, $p=0.395$) and gastrointestinal variceal bleeding (10.0% vs. 10.4%, $p=0.876$) did not differ between the two groups, abdominal pain was significantly more frequently observed in patients with SBP group (69.5% vs. 46.8%, $p<0.001$). Ascites

neutrophil counts were significantly higher in SBP group (4,378/mm³ vs. 1,091/mm³, $p<0.001$). The SBP group had a significantly worse MELD score with a mean value of 24.26 ± 8.84 , compared with CNNA group (21.67 ± 9.12) ($p=0.001$). Also, blood culture positive rate was higher in SBP group (37.3% vs. 20.3%, $p<0.001$). The 7-day mortality rate was significantly higher in SBP group (10.2% vs. 4.5%, $p=0.010$). However, there were no significant difference 30-day mortality (24.3% vs. 18.0%, $p=0.085$) and 90-day mortality rate (40.1% vs. 36.1%, $p=0.382$).

Conclusions: Patients with SBP had higher MELD score, ascites neutrophil counts, and positive blood culture rate. Although 7-day mortality was significantly higher in SBP group, 30-day mortality and 90-day mortality were not different between the two groups.

Keywords: spontaneous bacterial peritonitis, culture-negative neutrocytic ascites

Student number: 2014-22203